

elf atochem



8EHQ-0494-12959^{8e}

ELF ATOCHEM NORTH AMERICA, INC.
900 First Avenue, P.O. Box 1536
King of Prussia, PA 19406-0018

Tel: 215-337-6500

Contains No CBI

(A)

March 29, 1994

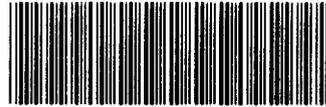
**FEDERAL EXPRESS
RETURN RECEIPT REQUESTED**

Document Processing Center (TS-790)
Office of Pollution Prevention and Toxics
Environmental Protection Agency
401 M St. S.W.
Washington, D.C. 20460
Attn: Section 8(e) Coordinator

Subject: TSCA Section 8(e) Submission



8EHQ-94-12959
INIT 04/07/94



88940000201

REC'D
OFFICE OF POLLUTION
PREVENTION AND TOXICS
MAY 13 1994

Dear Sir/Madam:

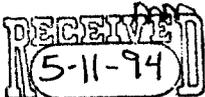
Elf Atochem North America Inc. is submitting the attached studies to the Environmental Protection Agency (EPA) pursuant to Toxic Substances Control Act (TSCA) Section 8(e). These studies provide information on Sodium Methyl Mercaptide, (CAS No. 5188-07-8) and do not involve effects in humans. The titles of the enclosed study reports are Sodium Methyl Mercaptide, 18% Solution in Methanol: Evaluation of Skin Irritation in the Rabbit and Sodium Methyl Mercaptide, 18% Solution in Water: Evaluation of Skin Irritation in the Rabbit.

Nothing in this letter or the enclosed study reports are considered confidential business information of Elf Atochem.

The following is a summary of the adverse effects observed in the rabbit skin irritation tests:

Due to the severity of the reactions observed the studies were each confined to one rabbit. A single dose of 0.5 ml of the test substance was applied to a gauze patch held in contact with the skin for 4 hours by means of a semi-occlusive dressing. The cutaneous reactions were observed 1 hour and 24 hours after removal of the dressing. The test substance was considered to be corrosive when administered by cutaneous route in the rabbit.

Note: Submitter stated that no English copy of reports are available. However, an English summary will be submitted with the final report.



*mk
TDS
4-8-94*

46 pgs.

TSCA 8(e) Submission
Sodium Methyl Mercaptide
March 29, 1994
Page 2

Elf Atochem has not previously filed any 8(e) notices or Premanufacture Notifications (PMNs) on the subject material.

Further questions regarding this submission may be directed to me at (610) 337-6892.

Sincerely,



C.H. Farr, PhD, DABT
Manager, Product Safety
and Toxicology

Enclosure

Contenus No 007

Ty ✓

METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM,
SOLUTION METHANOLIQUE A 18 %
EVALUATION DE L'IRRITATION CUTANEE
CHEZ LE LAPIN

Destinataire

Monsieur J.F. Régnier
Société Nationale Elf Aquitaine (Production)
Usine de Lacq
BP 22, Lacq
64170 Artix
France

S. ✓ CIT

Date : 04.07.89
S3/ ✓
S14

SOMMAIRE

Page de garde	1
Sommaire	2
Attestation du Directeur d'étude et autre scientifique participant à cette étude	3
Unité d'Assurance de Qualité - Compte rendu	4
<u>RESUME ET CONCLUSION</u>	5
<u>SUMMARY AND CONCLUSION</u>	6
<u>1. INTRODUCTION</u>	7
<u>2. MATERIEL ET METHODES</u>	8
2.1 <u>Produit</u>	8
2.2 <u>Système réactif</u>	8
2.2.1 Animaux	8
2.2.2 Environnement	9
2.2.3 Aliment et boisson	9
2.3 <u>Traitement</u>	10
2.3.1 Préparation des animaux	10
2.3.2 Application du produit	10
2.3.3 Date de traitement	10
2.4 <u>Description et évaluation des réactions cutanées</u>	11
2.5 <u>Interprétation des résultats et classification des produits</u>	11 à 13
2.6 <u>Archives</u>	14
<u>3. RESULTATS</u>	15
Tableau 1	16
<u>ANNEXES</u>	17
1. <u>Fiche d'informations et bulletin d'analyse sur le produit à tester</u>	18
2. <u>Formule de l'aliment</u>	21 et 22

ATTESTATION DU DIRECTEUR D'ETUDE

Cette étude a été réalisée en conformité avec le protocole établi avec la Société Nationale Elf Aquitaine (Production), la ligne directrice n° 404 (O.C.D.E. - 12 mai 1981) et selon les règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E - 12 mai 1981).

Je certifie que ce rapport est une description vraie et sincère des procédures utilisées et des résultats obtenus durant la réalisation de l'étude.

Cette étude a été effectuée au Centre International de Toxicologie (C.I.T.) à Miserey, 27005 Evreux, France.

Toxicologie

P.O. 

J. Clouzeau
Biologiste

Date : 04.07.89

AUTRE SCIENTIFIQUE PARTICIPANT A CETTE ETUDE

Pharmacie
Préparation des produits

P.O. 

M.H. Read
Pharmacien Biologiste

Date : 04.07.89

UNITE D'ASSURANCE DE QUALITE
COMPTE RENDU

Le protocole et le rapport ont été inspectés par l'Unité d'Assurance de Qualité du Centre International de Toxicologie aux dates suivantes :

<u>INSPECTION</u>	<u>DATE D'INSPECTION</u>	<u>DATE DU RAPPORT D'INSPECTION</u>
Protocole	19.04.89	19.04.89
Rapport (1ère frappe)	09.06.89	09.06.89
Rapport (final)	04.07.89	04.07.89
Les études (de même type) ont été inspectées par routine aux dates suivantes :		
Traitement/produit	05.04.89	05.04.89
Lecture	12.04.89	12.04.89
Registre	20.04.89	20.04.89
Produit/préparation	04.04.89	04.04.89

Les inspections ont été effectuées en accord avec les procédures opératoires du C.I.T. et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E. - 12 mai 1981).

B
allment

H. Rault Date : 04.07.89
Responsable de l'Unité d'Assurance de
Qualité et des Archives Scientifiques

RESUME ET CONCLUSION

A la demande de la Société Nationale Elf Aquitaine (Production), l'irritation cutanée pouvant être induite par le produit METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION METHANOLIQUE A 18 % a été évaluée chez le Lapin conformément à la ligne directrice n° 404 (O.C.D.E. - 12 mai 1981) pour le contrôle des produits chimiques et selon les règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E. - 12 mai 1981). L'interprétation des résultats est effectuée selon les critères de classification décrits dans la directive 83/467/CEE commission du 29 juillet 1983, portant cinquième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Matériel et Méthodes

Une dose unique de 0,5 ml de produit tel quel a été préparée sur une compresse puis appliquée sur une surface de peau tondu de 6 cm² chez 1 lapin mâle New Zealand White. Le produit a été maintenu en contact avec la peau pendant 4 heures au moyen d'un pansement semi-occlusif. Les réactions cutanées ont été observées 1 heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement. Aucun rinçage du produit n'a été réalisé après l'enlèvement du pansement. Le surplus de produit a été essuyé au moyen d'une compresse sèche.

Résultats

Une heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement, des signes de nécrose sont observés au site d'application du produit. Un oedème important (score de 3) est également noté après 1 heure.

Conclusion

Dans nos conditions expérimentales et en tenant compte des critères de classification décrits dans la directive 83/467/CEE, le produit METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION METHANOLIQUE A 18 % est considéré comme corrosif par voie cutanée chez le Lapin.

SUMMARY AND CONCLUSION

At the request of Société Nationale Elf Aquitaine (Production), the cutaneous irritation that could be induced by the test substance **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION METHANOLIQUE A 18 %** was evaluated in the Rabbit according to the O.E.C.D. Guideline No. 404 (O.E.C.D., 12th May 1981) for the testing of chemicals, and the Principles of Good Laboratory Practice (O.E.C.D., 12th May 1981). The interpretation of results was carried out according to the classification criteria laid down in the Council Directive 83/467/EEC and Commission Directive dated 29th July 1983, adapting to technical progress for the fifth time Council Directive 67/548/EEC.

Materials and Methods

A single dose of 0.5 ml of the test substance was prepared in its original form in a gauze patch then applied to 6 cm² clipped area to 1 male New Zealand White rabbit. The test substance was held in contact with the skin for 4 hours by means of a semi-occlusive dressing. The cutaneous reactions were observed 1 hour and 24 hours after removal of the dressing. The test substance was not rinsed off after removal of the dressing. Residual test substance was removed by means of a dry dressing.

Results

One hour and 24 hours after the removal of the dressing, necrosis signs were observed at application site of the test substance.

Conclusion

Under our experimental conditions and according to the classification criteria laid down in the E.E.C. Directive 83/467/EEC, the test substance **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION METHANOLIQUE A 18 %** was considered as **corrosive** when administered by cutaneous route in the Rabbit.

1. INTRODUCTION

Dans le cadre de l'évaluation des propriétés toxiques d'une substance, la détermination des propriétés irritantes et/ou des effets corrosifs sur la peau de mammifères constitue une étape initiale importante.

Les renseignements tirés de cet essai aident à signaler l'existence d'un risque susceptible de découler d'une exposition de la peau à la substance à tester.

La substance à tester est appliquée à dose unique sur la peau de chacun des animaux. Chaque animal est son propre témoin. Le degré d'irritation est évalué à intervalle de temps défini.

Les acides d'un pH inférieur à 2 et les bases d'un pH supérieur à 11,5 ne sont pas testés.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 PRODUIT

Le produit METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION METHANOLIQUE A 18 % fourni par la Société Nationale Elf Aquitaine (Production), Usine de Lacq, BP 22, Lacq, 64170 Artix, France, se présente sous la forme d'un liquide incolore.

Une quantité de 125 ml de produit conditionnée dans un flacon en verre, a été reçue au C.I.T. le 06.04.89 sous la référence "METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM EN SOLUTION DANS CH₃OH Pilotes UDL-AE n° 83563 Réf. 897017 Poids de l'échantillon N° d'archivage au CAL : 1527/89". Le produit est conservé à l'abri de la lumière dans du papier d'aluminium.

Une fiche d'informations fournie par Atochem et un bulletin d'analyse fourni par la Société Nationale Elf Aquitaine (Production) sont présentés en annexe 1.

Le pH du produit comme il est précisé sur la fiche d'informations est alcalin.

2.2 SYSTEME REACTIF

2.2.1 Animaux

L'animal utilisé pour cette étude est un lapin mâle New Zealand White (1 animal), fourni par l'Abbaye de Bellefontaine (49122 Bégrolles en Mauges, France).

A son arrivée au C.I.T., l'animal est acclimaté dans les locaux d'expérimentation pendant une période minimale de 5 jours, durant laquelle il est observé quotidiennement. Un traitement prophylactique systématique est entrepris afin d'éviter tout risque de multiplication coccidienne éventuelle par addition à l'eau de boisson d'une solution de Mucoxid (R) à la dose de 140 mg/kg/jour sous un volume de 10 ml/kg (Véda-Cogla, 45140 Saint Jean de la Ruelle, France) pendant 5 jours de la période d'acclimatation.

Le jour du traitement, l'animal a un poids moyen de 2,7 kg. Il est identifié individuellement au moyen d'une médaille métallique sertie dans le pavillon de l'oreille.

2.2.2 Environnement

L'étude est effectuée dans une animalerie de type conventionnel, climatisée. Les conditions de maintenance pendant la période d'acclimatation et pendant toute la durée de l'étude sont les suivantes :

- . Température : $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$
- . Hygrométrie : 50 ± 20 % d'humidité relative
- . Nyctémère : 12 heures de lumière/12 heures d'obscurité.

La température et l'hygrométrie sont enregistrées dans chaque salle d'étude. L'air non recyclé est filtré par des filtres de type absolu.

Les animaux sont hébergés individuellement en cage en polystyrène équipée d'une mangeoire et d'un biberon.

2.2.3 Aliment et boisson

Les animaux ont à leur disposition un aliment sous forme de granulés "Lapins entretien référence 112 C" (U.A.R., 91360 Villemoisson-sur-Orge, France). Il est fourni ad libitum pendant toute la durée de l'étude. Un certificat d'analyse de la qualité de l'aliment et de sa teneur en principaux contaminants (pesticides, métaux lourds, mycotoxines et autres) est donné pour chaque lot par le fournisseur. La formule de l'aliment est présentée en annexe 2.

L'eau potable, filtrée sur membrane de 0,22 micron (Société Millipore, 78140 Vélizy, France) est fournie ad libitum pendant l'étude. Elle est distribuée dans des biberons. Des analyses bactériologique et chimique ainsi que des principaux contaminants sont effectuées régulièrement (Laboratoire Municipal et Régional, 76000 Rouen, France).

Il n'y a pas d'information portée à la connaissance du Directeur de l'étude indiquant la présence dans l'aliment ou dans l'eau de boisson de substances non nutritives à un taux tel qu'il soit susceptible d'interférer avec le produit testé.

2.3 TRAITEMENT

2.3.1 Préparation des animaux

La veille du traitement, les flancs de l'animal sont tondu sur une surface de peau suffisante avec une tondeuse électrique. Seuls sont retenus pour l'étude les animaux présentant une peau parfaitement exempte de toute trace d'irritation au moment de l'application.

2.3.2 Application du produit

Une quantité de 0,5 ml de produit tel quel est déposée sur un carré de gaze hydrophile (Promotion Médicale, 27000 Evreux, France) d'une surface d'environ 6 cm², appliqué ensuite sur le flanc droit de l'animal.

Le flanc gauche ne reçoit aucun produit et sert de témoin. Le produit et le carré de gaze sont maintenus en contact avec la peau au moyen d'un pansement semi-occlusif adhésif hypoallergique aéré (Laboratoires de Pansements et d'Hygiène, 21300 Chenove, France) appliqué sur une bande de gaze pendant 4 heures.

L'animal est placé pendant ce temps dans une boîte à contention en matière plastique. Ensuite le pansement est retiré et le surplus de produit n'ayant pas pénétré est enlevé au moyen d'une compresse de gaze sèche. L'animal est ensuite replacé dans sa cage individuelle. Aucun rinçage n'est réalisé après le traitement.

2.3.3 Date de traitement

L'application unique est effectuée le 26.04.89 (J 1). L'animal est sacrifié après la lecture au temps 24 heures (27.04.89).

2.4 DESCRIPTION ET EVALUATION DES REACTIONS CUTANÉES

Les réactions cutanées sont évaluées 1 heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement semi-occlusif au moyen de l'échelle numérique suivante (ligne directrice de l'O.C.D.E. n° 404) :

Erythème et formation d'escarres :

. Pas d'érythème	0
. Très léger érythème (à peine visible)	1
. Erythème bien défini	2
. Erythème modéré à grave	3
. Erythème grave (rouge pourpre) avec ou sans escarres (lésions profondes)	4

Formation d'oedème :

. Pas d'oedème	0
. Très léger oedème (à peine visible)	1
. Léger oedème (contours bien définis, gonflements apparents)	2
. Oedème modéré (épaisseur d'environ 1 mm)	3
. Oedème grave (épaisseur supérieure à 1 mm et surface supérieure à la zone d'application)	4

Les animaux ne présentant plus de réactions cutanées après 72 heures ne sont plus gardés en observation.

Toute autre réaction cutanée est notée.

2.5 INTERPRETATION DES RESULTATS ET CLASSIFICATION DES PRODUITS

Les résultats obtenus sont évalués en fonction de la nature de la réversibilité ou de l'irréversibilité individuelle des réponses observées en tenant compte de l'ensemble des réactions des animaux traités. L'interprétation des résultats prend en compte les critères décrits dans la directive 83/467/CEE commission du 29 juillet 1983, portant cinquième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Les substances et préparations doivent être classées dans les catégories corrosives ou irritantes, selon les critères suivants :

Critères de corrosion

Une substance ou une préparation est considérée comme corrosive si, lorsqu'elle est appliquée sur la peau saine et intacte d'un animal, elle produit des destructions tissulaires sur toute la profondeur de la peau, chez 1 animal au moins, au cours des essais d'irritation cutanée ou si le résultat peut être prédit, par exemple : réactions fortement acides ou alcalines.

Critères d'irritation

Une substance ou une préparation est considérée comme irritante si elle cause une inflammation de la peau correspondant aux valeurs des paramètres indiqués ci-après.

Inflammation de la peau d'une durée d'au moins 24 heures après une période d'exposition allant jusqu'à 4 heures et correspondant aux valeurs suivantes déterminées chez le Lapin conformément à la méthode d'essai d'irritation cutanée :

- valeur moyenne pour l'ensemble des animaux d'essai des mesures en ce qui concerne la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'œdème égale ou supérieure à 2,
- ou bien, si l'essai a été réalisé sur 3 animaux, lorsqu'on a constaté la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'œdème équivalent à une valeur égale ou supérieure à 2 calculée pour chaque animal, chez 2 animaux au moins.

Dans les 2 cas, il convient d'utiliser toutes les mesures faites à chaque lecture (24, 48, 72 h) d'un effet pour calculer les valeurs moyennes respectives.

Substances et préparations corrosives

- Symbole C indication de danger "corrosif".
- Phrases indiquant des risques particuliers :

R 35 Provoque de graves brûlures

Si, en cas d'application sur la peau intacte et saine d'un animal, des lésions tissulaires sur toute l'épaisseur de la peau apparaissent après un temps d'exposition ne dépassant pas 3 minutes, ou si un tel résultat est prévisible.

R 34 Provoque des brûlures

Si, en cas d'application sur la peau intacte et saine d'un animal, des lésions tissulaires sur toute l'épaisseur de la peau apparaissent après un temps d'exposition ne dépassant pas 4 heures, ou si un tel résultat est prévisible.

Substances et préparations irritantes.

- Symbole Xi indication de danger "irritant".
- Phrase indicant des risques particuliers :

R 38 Irritant pour la peau

Si, en cas d'application sur la peau saine et intacte d'un animal pendant une durée ne dépassant pas 4 heures, une inflammation importante apparaît et qu'elle persiste 24 heures au moins après la fin de la période d'exposition.

Une inflammation est importante si la valeur moyenne constatée est égale à au moins 2 pour la formation d'érythème et d'escarre ou pour la formation d'œdème. Il en est de même si l'essai a été effectué sur 3 animaux, lorsque les scores en ce qui concerne la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'œdème chez au moins 2 animaux sont équivalents à la valeur de 2 ou plus.

2.6 ARCHIVES

Les documents tels que :

- . le protocole et ses avenants éventuels,
- . toutes les données originales,
- . la correspondance,
- . le rapport d'étude (final) et les avenants éventuels,

sont conservés dans les archives du C.I.T. à Miserey, 27005 Evreux, France, pendant 5 ans après la fin de l'étude in vivo. Au terme de cette période, les archives de l'étude sont, au choix du laboratoire mandant, soit transférées en ses locaux, soit détruites après accord du laboratoire.

3. RESULTATS (Tableau 1)

Une heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement, des signes de nécrose sont observés au site d'application du produit. Un oedème important (score de 3) est également noté après 1 heure.

Tableau 1

	:	J 1	:	J 2
N° des lapins:		1 heure	:	24 heures
Erythème				
O1	:	N/E	:	N
Oedème				
O1	:	3	:	0
	:		:	

E = Enlèvement du surplus de produit à l'aide d'un tampon
de gaze sec
N = Nécrose

ANNEXES

1. FICHE D'INFORMATIONS ET BULLETIN D'ANALYSE
SUR LE PRODUIT A TESTER

Confiance No CBI
FICHE D'INFORMATIONS

METHYL MERCAPTIQUE DE SODIUM, SOLUTION METHANOLIQUE A 18 %

IDENTIFICATION

Nom commun : Méthyl mercaptide de sodium,
solution méthanolique à 18%

Formule brute : CH₃ S Na

Masse moléculaire : 70 (sel pur)

Pureté : 19,6 % (teneur en CH₃SNa)

Origine et n° de lot : Pilotes UDL-AE n°83563
n° échantillon 897017

N° d'archivage (CAL) : 1527/89

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Apparence : Liquide Viscosité: 4 à 6 cP

Température de fusion : / Densité : 0,92

Température d'ébullition : / pH : alcalin

Point d'éclair : 11°C (coupe fermée)

Solubilité dans l'eau : Totale
l'éthanol : Totale
le DMSO : Réagit lentement
les huiles végétales: /

INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES PREALABLES ET PRECAUTION D'EMPLOI

Le méthyl mercaptide de sodium libère en milieu acide du méthylmercaptan, qui agit, comme le sulfure d'hydrogène, sur les centres respiratoires provoquant la mort par paralysie respiratoire.

Manipulation sous hotte, port du masque recommandé.

CONDITIONS DE CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de la chaleur dans un local ventilé.

MODE DE DESTRUCTION

Oxydation par une solution de permanganate de potassium.

BULLETIN D'ANALYSE

PRODUIT : METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM EN SOLUTION
METHANOLIQUE à 18 %

REFERENCE : PNOTES UDL - AE N° 83563
ECHANTILLON N° 897017

TENEUR EN CH_3SNa	: 19,6 %
Na_2S	: 1 %
NaOH libre	: \leq 0,1 %
NaOH total libérable	: 12,2 %

Centre d'Application Technique

bp 22 LACQ 64170 ARTIX

tél. - 33 - 59 05 24 50 télex : pétra 560 053 f

fax : - 33 - 59 92 22 32

2. FORMULE DE L'ALIMENT

ALIMENT COMPLET LAPINS ENTRETIEN

PRÉSENTATION GRANULÉS DE Ø 3
CONDITIONNEMENT : SAC D'10 KG

Ration journalière : LAPIN 100 A 150 g, SUIVANT LA RACE ET LE POIDS, EAU A VOLONTÉ.

FORMULE %

Céréales, sucre	43,8
Issues et légumineuses	49
Protéines végétales (tourteaux)	4,2
Composé minéral vitaminisé	3

ANALYSE MOYENNE %

Valeur calorifique (en Cal/kg)	2 200
Eau	10
Protides	13
Lipides	2,7
Glucides (E.N.A.)	49,3
Cellulose (Weende)	17
Minéraux	8

ACIDES AMINÉS

(calculés en mg/kg)

Arginine	6 800
Cystine	2 100
Lysine	4 600
Méthionine	1 600
Tryptophane	1 400
Glycine	5 200

MINÉRAUX

(calculés en mg/kg)

	App. Nat. (moy.)	App. par CM	TOT
P	3 500	3 500	7 000
Ca	4 500	4 500	9 000
K	11 600	0	11 600
Na	400	1 600	2 000
Mg	2 100	100	2 200
Mn	40	40	80
Fe	160	140	300
Cu	12	15	27
Zn	30	45	75
Co	0,1	1,5	1,6

VITAMINES

(calculées au kg)

	App. Nat. (moy.)	App. Synthet.	TOT
Vitam. A	2 850 UI	6 500 UI	9 350 UI
Vitam. D3	30 UI	1 000 UI	1 030 UI
Vitam. B1	4,30 mg	0 mg	4,30 mg
Vitam. B2	3,80 mg	0 mg	3,80 mg
Vitam. B3	16 mg	0 mg	16 mg
Vitam. B6	1 mg	1 mg	2 mg
Vitam. E	16 mg	10 mg	26 mg
Vitam. K3	6 mg	1 mg	7 mg
Vitam. PP	55 mg	5 mg	60 mg
Choline	850 mg	200 mg	1 050 mg

Disponible en qualité "Contrôle Réf : 112 C.

7, rue Gallieni VILLEMORISSON 91360 EPINAY/ORGES - 69.04.03.57 Téléx : UARG6

CIT

Contains No CBI

METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %

EVALUATION DE L'IRRITATION CUTANEE

CHEZ LE LAPIN

CENTRE INTERNATIONAL DE TOXICOLOGIE

MISEREY / BP 563 / 27005 ÉVREUX CEDEX FRANCE / TELEX 172046 F / TÉLÉCOPIEUR 32 67 87 05

Ty ✓

METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %

EVALUATION DE L'IRRITATION CUTANEE

CHEZ LE LAPIN

Destinataire

Monsieur J.F. Régnier
Société Nationale Elf Aquitaine (Production)
Usine de Lacq
BP 22, Lacq
64170 Artix
France

S/CIT

Date : 10.07.89

53 ✓

2009

SOMMAIRE

Page de garde	1
Sommaire	2
Attestation du Directeur d'étude et autre scientifique participant à cette étude	3
Unité d'Assurance de Qualité - Compte rendu	4
<u>RESUME ET CONCLUSION</u>	5
<u>SUMMARY AND CONCLUSION</u>	6
<u>1. INTRODUCTION</u>	7
<u>2. MATERIEL ET METHODES</u>	8
2.1 <u>Produit</u>	8
2.2 <u>Système réactif</u>	8
2.2.1 Animaux	8
2.2.2 Environnement	9
2.2.3 Aliment et boisson	9
2.3 <u>Traitement</u>	10
2.3.1 Préparation des animaux	10
2.3.2 Application du produit	10
2.3.3 Date de traitement	10
2.4 <u>Description et évaluation des réactions cutanées</u>	11
2.5 <u>Interprétation des résultats et classification des produits</u>	11 à 13
2.6 <u>Archives</u>	14
<u>3. RESULTATS</u>	15
<u>ANNEXES</u>	16
1. <u>Fiche d'informations et bulletin d'analyse sur le produit à tester</u>	17
2. <u>Formule de l'aliment</u>	20 et 21

ATTESTATION DU DIRECTEUR D'ETUDE

Cette étude a été réalisée en conformité avec le protocole établi avec la Société Nationale Elf Aquitaine (Production), la ligne directrice n° 404 (O.C.D.E. - 12 mai 1981) et selon les règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E - 12 mai 1981).

Je certifie que ce rapport est une description vraie et sincère des procédures utilisées et des résultats obtenus durant la réalisation de l'étude.

Cette étude a été effectuée au Centre International de Toxicologie (C.I.T.) à Miserey, 27005 Evreux, France.

Toxicologie

P.O. 

J. Clouzeau
Biologiste

Date : 10.07.89

AUTRE SCIENTIFIQUE PARTICIPANT A CETTE ETUDE

Pharmacie
Préparation des produits

P.O. 

M.H. Read
Pharmacien Biologiste

Date : 10.07.89

UNITE D'ASSURANCE DE QUALITE

COMPTE RENDU

Le protocole et le rapport ont été inspectés par l'Unité d'Assurance de Qualité du Centre International de Toxicologie aux dates suivantes :

<u>INSPECTION</u>	<u>DATE D'INSPECTION</u>	<u>DATE DU RAPPORT D'INSPECTION</u>
Protocole	19.04.89	19.04.89
Rapport (1ère frappe)	09.06.89	09.06.89
Rapport (final)	10.07.89	10.07.89

Les études (de même type) ont été inspectées par routine aux dates suivantes :

Traitement/produit	05.04.89	05.04.89
Lecture	12.04.89	12.04.89
Registre	20.04.89	20.04.89
Produit/préparation	04.04.89	04.04.89

Les inspections ont été effectuées en accord avec les procédures opératoires du C.I.T. et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E. - 12 mai 1981).

Hc
allouart

H. Rault Date : 10.07.89
Responsable de l'Unité d'Assurance de
Qualité et des Archives Scientifiques

RESUME ET CONCLUSION

A la demande de la Société Nationale Elf Aquitaine (Production), l'irritation cutanée pouvant être induite par le produit **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %** a été évaluée chez le Lapin conformément à la ligne directrice n° 404 (O.C.D.E. - 12 mai 1981) pour le contrôle des produits chimiques et selon les règles de Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E. - 12 mai 1981). L'interprétation des résultats est effectuée selon les critères de classification décrits dans la directive 83/467/CEE commission du 29 juillet 1983, portant cinquième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Matériel et Méthodes

Une dose unique de 0,5 ml de produit tel quel a été préparée sur une compresse puis appliquée sur une surface de peau tondu de 6 cm² chez 1 lapin mâle New Zealand White. Le produit a été maintenu en contact avec la peau pendant 4 heures au moyen d'un pansement semi-occlusif. Le surplus de produit a ensuite été essuyé au moyen d'une compresse sèche. Les réactions cutanées ont été observées 1 heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement.

Résultats

Une heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement, des signes de nécrose sont observés au site d'application du produit. L'animal est sacrifié après la lecture au temps 24 heures.

Conclusion

Dans nos conditions expérimentales et en tenant compte des critères de classification décrits dans la directive 83/467/CEE, le produit **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %** est considéré comme **corrosif** par voie cutanée chez le Lapin.

SUMMARY AND CONCLUSION

At the request of Société Nationale Elf Aquitaine (Production), the cutaneous irritation that could be induced by the test substance **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %** was evaluated in the Rabbit according to the O.E.C.D. Guideline No. 404 (O.E.C.D., 12th May 1981) for the testing of chemicals, and the Principles of Good Laboratory Practice (O.E.C.D., 12th May 1981). The interpretation of results was carried out according to the classification criteria laid down in the Council Directive 83/467/EEC, commission Directive dated 29th July 1983, adaptating to technical progress for the fifth time Council Directive 67/548/EEC.

Materials and Methods

A single dose of 0.5 ml of the test substance was prepared in its original form in a gauze patch then applied to 6 cm² clipped area to 1 male New Zealand White rabbit. The test substance was held in contact with the skin for 4 hours by means of a semi-occlusive dressing. Residual test substance was removed by means of a dry dressing. The cutaneous reactions were observed 1 hour and 24 hours after removal of the dressing.

Results

One hour and 24 hours after the removal of the dressing, necrosis signs were observed at application site of the test substance. The animal was sacrificed after scoring at 24 hours.

Conclusion

Under our experimental conditions and according to the classification criteria laid down in the E.E.C. Directive 83/467/EEC, the test substance **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %** was considered as **corrosive** when administered by cutaneous route in the Rabbit.

1. INTRODUCTION

Dans le cadre de l'évaluation des propriétés toxiques d'une substance, la détermination des propriétés irritantes et/ou des effets corrosifs sur la peau de mammifères constitue une étape initiale importante.

Les renseignements tirés de cet essai aident à signaler l'existence d'un risque susceptible de découler d'une exposition de la peau à la substance à tester.

La substance à tester est appliquée à dose unique sur la peau de chacun des animaux. Chaque animal est son propre témoin. Le degré d'irritation est évalué à intervalle de temps défini.

Les acides d'un pH inférieur à 2 et les bases d'un pH supérieur à 11,5 ne sont pas testés.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 PRODUIT

Le produit **METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM, SOLUTION AQUEUSE A 18 %** fourni par la Société Nationale Elf Aquitaine (Production), Usine de Lacq, BP 22, Lacq, 64170 Artix, France, se présente sous la forme d'un liquide incolore.

Une quantité de 125 ml de produit conditionnée dans un flacon en verre, a été reçue au C.I.T. le 06.04.89 sous la référence "METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM EN SOLUTION DANS H₂O Pilotes UDL-AE n° 83562 Réf. 897016 Poids de l'échantillon : N° d'archivage au CAL : 1526/89". Le produit est conservé à l'abri de la lumière dans du papier d'aluminium.

Une fiche d'informations fournie par Atochem et un bulletin d'analyse fourni par la Société Nationale Elf Aquitaine (Production) sont présentés en annexe 1.

Le pH du produit comme il est précisé sur le bulletin d'analyse est de 9,48.

2.2 SYSTEME REACTIF

2.2.1 Animaux

L'animal utilisé pour cette étude est un lapin mâle New Zealand White (1 animal), fourni par l'Abbaye de Bellefontaine (49122 Bégrolles en Mauges, France).

A son arrivée au C.I.T., l'animal est acclimaté dans les locaux d'expérimentation pendant une période minimale de 5 jours, durant laquelle il est observé quotidiennement. Un traitement prophylactique systématique est entrepris afin d'éviter tout risque de multiplication coccidienne éventuelle par addition à l'eau de boisson d'une solution de Mucoxid (R) à la dose de 140 mg/kg/jour sous un volume de 10 ml/kg (Véda-Cogla, 45140 Saint Jean de la Ruelle, France) pendant 5 jours de la période d'acclimatation.

Le jour du traitement, l'animal a un poids de 2,3 kg. Il est identifié au moyen d'une médaille métallique sertie dans le pavillon de l'oreille.

2.2.2 Environnement

L'étude est effectuée dans une animalerie de type conventionnel, climatisée. Les conditions de maintenance pendant la période d'acclimatation et pendant toute la durée de l'étude sont les suivantes :

- . Température : $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$
- . Hygrométrie : 50 ± 20 % d'humidité relative
- . Nyctémère : 12 heures de lumière/12 heures d'obscurité.

La température et l'hygrométrie sont enregistrées dans chaque salle d'étude. L'air non recyclé est filtré par des filtres de type absolu.

L'animal est hébergé en cage en polystyrène équipée d'une mangeoire et d'un biberon.

2.2.3 Aliment et boisson

L'animal a à sa disposition un aliment sous forme de granulés "Lapins entretien référence 112 C" (N.A.R., 91360 Villemoisson-sur-Orge, France). Il est fourni ad libitum pendant toute la durée de l'étude. Un certificat d'analyse de la qualité de l'aliment et de sa teneur en principaux contaminants (pesticides, métaux lourds, mycotoxines et autres) est donné pour chaque lot par le fournisseur. La formule de l'aliment est présentée en annexe 2.

L'eau potable, filtrée sur membrane de 0,22 micron (Société Millipore, 78140 Vélizy, France) est fournie ad libitum pendant l'étude. Elle est distribuée dans des biberons. Des analyses bactériologique et chimique ainsi que des principaux contaminants sont effectuées régulièrement (Laboratoire Municipal et Régional, 76000 Rouen, France).

Il n'y a pas d'information portée à la connaissance du Directeur de l'étude indiquant la présence dans l'aliment ou dans l'eau de boisson de substances non nutritives à un taux tel qu'il soit susceptible d'interférer avec le produit testé.

2.3 TRAITEMENT

2.3.1 Préparation des animaux

La veille du traitement, les flancs de l'animal sont tondu sur une surface de peau suffisante avec une tondeuse électrique. Seuls sont retenus pour l'étude les animaux présentant une peau parfaitement exempte de toute trace d'irritation au moment de l'application.

2.3.2 Application du produit

Une quantité de 0,5 ml de produit tel quel est déposée sur un carré de gaze hydrophile (Promotion Médicale, 27000 Evreux, France) d'une surface d'environ 6 cm², appliqué ensuite sur le flanc droit de l'animal.

Le flanc gauche ne reçoit aucun produit et sert de témoin. Le produit et le carré de gaze sont maintenus en contact avec la peau au moyen d'un pansement semi-occlusif adhésif hypoallergique aéré (Laboratoires de Pansements et d'Hygiène, 21300 Chenove, France) appliqué sur une bande de gaze pendant 4 heures.

L'animal est placé pendant ce temps dans une boîte à contention en matière plastique. Ensuite le pansement est retiré et le surplus de produit n'ayant pas pénétré est enlevé au moyen d'une compresse de gaze sèche. L'animal est ensuite replacé dans sa cage individuelle. Aucun rinçage n'est réalisé après le traitement.

2.3.3 Date de traitement

L'application unique est effectuée le 26.04.89 (J 1). L'animal est sacrifié après la lecture au temps 24 heures (27.04.89).

2.4 DESCRIPTION ET EVALUATION DES REACTIONS CUTANÉES

Les réactions cutanées sont évaluées 1 heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement semi-occlusif au moyen de l'échelle numérique suivante (ligne directrice de l'O.C.D.E. n° 404) :

Erythème et formation d'escarres :

- . Pas d'érythème 0
- . Très léger érythème (à peine visible) 1
- . Erythème bien défini 2
- . Erythème modéré à grave 3
- . Erythème grave (rouge pourpre) avec ou sans escarres (lésions profondes) 4

Formation d'œdème :

- . Pas d'œdème 0
- . Très léger œdème (à peine visible) 1
- . Léger œdème (contours bien définis, gonflements apparents) 2
- . Œdème modéré (épaisseur d'environ 1 mm) 3
- . Œdème grave (épaisseur supérieure à 1 mm et surface supérieure à la zone d'application) 4

Les animaux ne présentant plus de réactions cutanées après 72 heures ne sont plus gardés en observation.

Toute autre réaction cutanée est notée.

2.5 INTERPRETATION DES RESULTATS ET CLASSIFICATION DES PRODUITS

Les résultats obtenus sont évalués en fonction de la nature de la réversibilité ou de l'irréversibilité individuelle des réponses observées en tenant compte de l'ensemble des réactions des animaux traités. L'interprétation des résultats prend en compte les critères décrits dans la directive 83/467/CEE commission du 29 juillet 1983, portant cinquième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Les substances et préparations doivent être classées dans les catégories corrosives ou irritantes, selon les critères suivants :

Critères de corrosion

Une substance ou une préparation est considérée comme corrosive si, lorsqu'elle est appliquée sur la peau saine et intacte d'un animal, elle produit des destructions tissulaires sur toute la profondeur de la peau, chez 1 animal au moins, au cours des essais d'irritation cutanée ou si le résultat peut être prédit, par exemple : réactions fortement acides ou alcalines.

Critères d'irritation

Une substance ou une préparation est considérée comme irritante si elle cause une inflammation de la peau correspondant aux valeurs des paramètres indiqués ci-après.

Inflammation de la peau d'une durée d'au moins 24 heures après une période d'exposition allant jusqu'à 4 heures et correspondant aux valeurs suivantes déterminées chez le Lapin conformément à la méthode d'essai d'irritation cutanée :

- valeur moyenne pour l'ensemble des animaux d'essai des mesures en ce qui concerne la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'œdème égale ou supérieure à 2,
- ou bien, si l'essai a été réalisé sur 3 animaux, lorsqu'on a constaté la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'œdème équivalent à une valeur égale ou supérieure à 2 calculée pour chaque animal, chez 2 animaux au moins.

Dans les 2 cas, il convient d'utiliser toutes les mesures faites à chaque lecture (24, 48, 72 h) d'un effet pour calculer les valeurs moyennes respectives.

Substances et préparations corrosives

- Symbole C indication de danger "corrosif".
- Phrases indiquant des risques particuliers :

R 35 Provoque de graves brûlures

Si, en cas d'application sur la peau intacte et saine d'un animal, des lésions tissulaires sur toute l'épaisseur de la peau apparaissent après un temps d'exposition ne dépassant pas 3 minutes, ou si un tel résultat est prévisible.

R 34 Provoque des brûlures

Si, en cas d'application sur la peau intacte et saine d'un animal, des lésions tissulaires sur toute l'épaisseur de la peau apparaissent après un temps d'exposition ne dépassant pas 4 heures, ou si un tel résultat est prévisible.

Substances et préparations irritantes

- Symbole Xi indication de danger "irritant".
- Phrase indicant des risques particuliers :

R 38 Irritant pour la peau

Si, en cas d'application sur la peau saine et intacte d'un animal pendant une durée ne dépassant pas 4 heures, une inflammation importante apparaît et qu'elle persiste 24 heures au moins après la fin de la période d'exposition.

Une inflammation est importante si la valeur moyenne constatée est égale à au moins 2 pour la formation d'érythème et d'escarre ou pour la formation d'oedème. Il en est de même si l'essai a été effectué sur 3 animaux, lorsque les scores en ce qui concerne la formation d'érythème et d'escarre ou la formation d'oedème chez au moins 2 animaux sont équivalents à la valeur de 2 ou plus.

2.6 ARCHIVES

Les documents tels que :

- . le protocole et ses avenants éventuels,
- . toutes les données originales,
- . la correspondance,
- . le rapport d'étude (final) et les avenants éventuels,

sont conservés dans les archives du C.I.T. à Miserey, 27005 Evreux, France, pendant 5 ans après la fin de l'étude in vivo. Au terme de cette période, les archives de l'étude sont, au choix du laboratoire mandant, soit transférées en ses locaux, soit détruites après accord du laboratoire.

3. RESULTATS

Une heure et 24 heures après l'enlèvement du pansement, des signes de nécrose avec destruction tissulaire sur toute la profondeur de la peau sont observés au site d'application du produit.

ANNEXES

1. FICHE D'INFORMATIONS ET BULLETIN D'ANALYSE
SUR LE PRODUIT A TESTER

BULLETIN D'ANALYSE

PRODUIT : METHYL MERCAPTIDE DE SODIUM EN SOLUTION
AQUEUSE A 18 %

REFERENCE : PILOTES UDL - AE 83562
ECHANTILLON N° 897016

TENEUR EN CH₃SNa	: 19,9 %
Na₂S	: 0,30 %
NaOH libre	: 1,1 %
NaOH total libérable	: 12,75 %

44

2. FORMULE DE L'ALIMENT

ALIMENT COMPLET

LAPINS ENTRETIEN

PRÉSENTATION GRANULÉS DE Ø 4.5 mm
CONDITIONNEMENT : SAC DE 25 kg

Ration journalière : LAPIN 100 A 150 g, SUIVANT LA RACE ET LE POIDS, EAU A VOLONTÉ.

FORMULE %

Céréales, sucre	43,8
Issues et légumineuses	49
Protéines végétales (tourteaux)	4,2
Composé minéral vitaminisé	3

ANALYSE MOYENNE %

Valeur calorifique (en Cal/kg)	2 200
Eau	10
Protides	13
Lipides	2,7
Glucides (E.N.A.)	49,3
Cellulose (Weende)	17
Minéraux	8

ACIDES AMINÉS

(calculés en mg/kg)

Arginine	6 800
Cystine	2 100
Lysine	4 600
Méthionine	1 600
Tryptophane	1 400
Glycine	5 200

MINÉRAUX

(calculés en mg/kg)

	App. Nat. (moy.)	App. par CM	TOTAUX
P	3 500	3 500	7 000
Ca	4 500	4 500	9 000
K	11 600	0	11 600
Na	400	1 600	2 000
Mg	2 100	100	2 200
Mn	40	40	80
Fe	160	140	300
Cu	12	15	27
Zn	30	45	75
Co	0,1	1,5	1,6

VITAMINES

(calculées au kg)

	App. Nat. (moy.)		App. Synthet.	TOTAUX
Vitam. A	2 850	UI	6 500	UI 9 350
Vitam. D3	30	UI	1 000	UI 1 030
Vitam. B1	4,30	mg	0	mg 4,30
Vitam. B2	3,80	mg	0	mg 3,80
Vitam. B3	16	mg	0	mg 16
Vitam. B6	1	mg	1	mg 2
Vitam. E	16	mg	10	mg 26
Vitam. K3	6	mg	1	mg 7
Vitam. PP	55	mg	5	mg 60
Choline	850	mg	200	mg 1 050

Disponible en qualité "Contrôle Réf : 112 C.

7, rue Gallieni VILLEMORISSON 91360 ÉPINAY/ORGES - 69.04.03.57 Télex : UAR691716F



UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
WASHINGTON, D.C. 20460

C.H. Farr, Ph.D., DABT
Manager, Product Safety and Toxicology
Elf Atochem North America, Inc.
900 First Avenue, P.O. Box 1536
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0018

OFFICE OF
PREVENTION, PESTICIDES AND
TOXIC SUBSTANCES

DEC 08 1994

EPA acknowledges the receipt of information submitted by your organization under Section 8(e) of the Toxic Substances Control Act (TSCA). For your reference, copies of the first page(s) of your submission(s) are enclosed and display the TSCA §8(e) Document Control Number (e.g., 8EHQ-00-0000) assigned by EPA to your submission(s). Please cite the assigned 8(e) number when submitting follow-up or supplemental information and refer to the reverse side of this page for "EPA Information Requests".

All TSCA 8(e) submissions are placed in the public files unless confidentiality is claimed according to the procedures outlined in Part X of EPA's TSCA §8(e) policy statement (43 FR 11110, March 16, 1978). Confidential submissions received pursuant to the TSCA §8(e) Compliance Audit Program (CAP) should already contain information supporting confidentiality claims. This information is required and should be submitted if not done so previously. To substantiate claims, submit responses to the questions in the enclosure "Support Information for Confidentiality Claims". This same enclosure is used to support confidentiality claims for non-CAP submissions.

Please address any further correspondence with the Agency related to this TSCA 8(e) submission to:

Document Processing Center (7407)
Attn: TSCA Section 8(e) Coordinator
Office of Pollution Prevention and Toxics
U.S. Environmental Protection Agency
Washington, D.C. 20460-0001

EPA looks forward to continued cooperation with your organization in its ongoing efforts to evaluate and manage potential risks posed by chemicals to health and the environment.

Sincerely,

Terry R. O'Bryan
Terry R. O'Bryan
Risk Analysis Branch

Enclosure

12 959 A



Recycled/Recyclable
Printed with Soy/Canola ink on paper that
contains at least 50% recycled fiber

Triage of 8(e) Submissions

Date sent to triage: _____

DEC 14 1994

NON-CAP

CAP

Submission number: 12959A

TSCA Inventory: Y N D

Study type (circle appropriate):

Group 1 - Dick Clements (1 copy total)

ECO

AQUATO

Group 2 - Ernie Falke (1 copy total)

ATOX

SBTOX

SEN

w/NEUR

Group 3 - Elizabeth Margosches (1 copy each)

STOX

CTOX

EPI

RTOX

GTOX

STOX/ONCO

CTOX/ONCO

IMMUNO

CYTO

NEUR

Other (FATE, EXPO, MET, etc.) _____

Notes:

THIS IS THE ORIGINAL 8(e) SUBMISSION; PLEASE REFILE AFTER TRIAGE DATABASE ENTRY

For Contractor Use Only

entire document: 0

1

2

pages 1,2

pages 1,2

Notes: 2-sided

Contractor reviewer: PO

Date: 11/2/94

0 0 0 >

<ID NUMBER>

8(e)-12959A >

<TOX CONCERN>

H >

<COMMENT>

PRIMARY SKIN IRRITATION IN THE RABBIT IS OF HIGH CONCERN. IN ONE ANIMAL EACH DOSED WITH 18% TEST MATERIAL IN WATER AND IN METHANOL FOR A 4-HOUR, SEMI- OCCLUDED EXPOSURE, NECROSIS (CORROSION) WAS OBSERVED AT 1 HOUR AND 24 HOURS. \$\$\$